

**DIARYL-SUBSTITUTED HETERO CYCLIC COMPOUND AND ITS MEDICAL USE****Publication number:** JP7053546**Publication date:** 1995-02-28**Inventor:** EBATA IWAO; KAJIYASHIKI TSUYOSHI; KAGEYU AKIRA; IDA HIROSHI; TAKAGI MICHIO; ISHII TAKAHIRO; TAKASUGI YASUNORI; SHIONO MANZO**Applicant:** KURARAY CO**Classification:****- international:** A61K31/47; A61P1/04; A61P11/00; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D401/04; C07D471/04; A61K31/47; A61P1/00; A61P11/00; A61P29/00; A61P37/00; A61P43/00; C07D401/00; C07D471/00; (IPC1-7): C07D401/04; A61K31/47; C07D471/04**- european:****Application number:** JP19930197559 19930809**Priority number(s):** JP19930197559 19930809**Report a data error here****Abstract of JP7053546**

**PURPOSE:** To obtain the subject new compound composed of a diaryl nitrogen-containing heterocyclic compound, having an interleukin-1 production-inhibitory effect and useful, e.g. for therapy and prevention of diseases caused by interleukin-1, e.g. chronic articular rheumatism, sepsis and asthma.

**CONSTITUTION:** A compound represented by formula I [Ar<1> and Ar<2> are each a (substituted) aryl, a (substituted) heteroaryl; R1 to R4 are each H, a (substituted) lower alkyl, a lower alkenyl, a (substituted) aryl, nitro, cyano, carbonyl, etc.; X is N or formula CR<8> (R<8> is H, a lower alkyl, a lower alkenyl, an aryl, a halogen, etc.)]. This compound can be synthesized by reacting a 1,2-diarylethane expressed by formula III with an aminoarylcarboxylic acid ester shown by formula II (R is a lower alkyl) in the presence of a Lewis acid to form a compound of formula IV, subsequently conducting a ring closure reaction thereof and then substituting the hydroxyl group of the reactional product.

---

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-53546

(43)公開日 平成7年(1995)2月28日

(51)Int.Cl.  
C 07D 401/04  
A 61K 31/47

識別記号  
213  
ABA  
ABG  
ACD  
ACL

F I

技術表示箇所

審査請求 未請求 請求項の数2 OL (全18頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平5-197559

(22)出願日 平成5年(1993)8月9日

(71)出願人 000001085

株式会社クラレ

岡山県倉敷市酒津1621番地

(72)発明者 江端 嶽

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内

(72)発明者 鐘治屋敷 強

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内

(72)発明者 勝解由 昭

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内

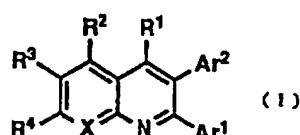
最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ジアリール置換複素環化合物およびその医薬用途

(57)【要約】 (修正有)

および/または予防に有用である。

【構成】 下記式(1)



【式中、Ar<sup>1</sup>及びAr<sup>2</sup>は置換されていてもよいアリール基又はヘテロアリール基、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>及びR<sup>4</sup>は水素原子、低級アルキル基、アリール基など、Xは空素原子又はCR<sup>8</sup>、R<sup>8</sup>は水素原子、低級アルキル基などを示す】で示される化合物および該化合物を有効成分とするインターロイキン-1産生抑制剤。

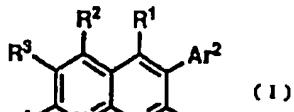
【効果】 優れたインターロイキン-1産生抑制作用を有し、慢性関節リウマチ、敗血症、喘息、炎症性腸炎、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、ベーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、活動性慢性肝炎、糸球体腎炎、変形性関節炎、痛風、アテローム硬化症、乾癬、骨粗鬆症、肉芽腫を伴う肺疾患または各種脳炎などのインターロイキン-1が関与する疾患の治療お

1

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】 下記の一般式(1)

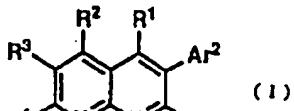
## 【化1】



(式中、Ar<sup>1</sup>↑1およびAr<sup>1</sup>↑2はそれぞれ置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、R↑1、R↑2、R↑3およびR↑4はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、スルファモイル基、カルバモイル基、アシル基、ヒドラジノ基、ハロゲン原子、式-OR↑5で示される基、式-SR↑5で示される基または式-NR↑6R↑7で示される基を表し、Xは空素原子または式CR↑8で示される基を表す。ここで、R↑8は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、ハロゲン原子、式-OR↑5で示される基、式-SR↑5で示される基または式-NR↑6R↑7で示される基を表し、R↑5は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または置換されていてもよいアリール基を表し、R↑6およびR↑7はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

## 【請求項2】 下記の一般式(1)

## 【化2】



(式中、Ar<sup>1</sup>↑1およびAr<sup>1</sup>↑2はそれぞれ置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、R↑1、R↑2、R↑3およびR↑4はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、スルファモイル基、カルバモイル基、アシル基、ヒドラジノ基、ハロゲン原子、式-OR↑5で示される基、式-SR↑5で示される基または式-NR↑6R↑7で示される基を表し、Xは空素原子または式CR↑8で示される基を表す。ここで、R↑8は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、ハロゲン原子、式-OR↑5で示される基、式-SR↑5で示される基または式-NR↑6R↑7で示される基を表し、R↑5は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または置換されていてもよいアリール基を表し、R↑6およびR↑7はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩。

示される基を表す。ここで、R↑8は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、置換されてもよいアリール基、ハロゲン原子、式-OR↑5で示される基、式-SR↑5で示される基または式-NR↑6R↑7で示される基を表し、R↑5は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または置換されていてもよいアリール基を表し、R↑6およびR↑7はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)で示される化合物またはその薬理学的に許容される塩を有効成分として含有するインターロイキン-1産生抑制剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は新規なジアリール置換複素環化合物、さらに詳しくは、2,3-ジアリールキノリン誘導体および2,3-ジアリールナフチリジン誘導体、ならびにそれらの医薬用途に関する。本発明により提供されるキノリン誘導体およびナフチリジン誘導体

20 は、インターロイキン-1産生抑制作用を有しており、慢性関節リウマチ、敗血症、喘息、炎症性腸炎、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、ペーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、活動性慢性肝炎、系球体腎炎、変形性関節炎、痛風、アテローム硬化症、乾癬、骨粗鬆症、肉芽腫を伴う肺疾患または各種脳炎などのインターロイキン-1が関与する疾患の治療および/または予防に有用である。

## 【0002】

【従来の技術】インターロイキン-1(以下これをIL-1と略称する。)はマクロファージ、好中球などから産生される蛋白質である。IL-1は、免疫応答の重要な因子であるとともに、炎症機構においても中心的な役割を果たす因子であり、慢性関節リウマチなどの種々の炎症性疾患との関係が明確にされつつある。

【0003】最近の報告によれば、慢性関節炎、特に慢性関節リウマチの患者の滑液中にIL-1が検出されること、該滑液中にリンパ球遊走因子は主としてIL-1であること、および活動期のリウマチ患者の末梢血単球はIL-1産生能が亢進していることなどが判明してきている【炎症、第10巻、437頁(1990年)参照】。

【0004】加えて、潰瘍性大腸炎【ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション (Journal of Clinical Investigation)、第86巻、第3号、972頁(1990年) 参照】、変形性関節炎【ドラッグズ (Drugs)、第35巻、増刊1号、33頁(1988年) 参照】、骨粗鬆症【プロシーディングズ オブ ザ ナショナル アカデミー オブ サイエンシズ オブ ユー エス エー Proceedings of the National

3

nal Academy of Sciences of U. S. A.)、第86巻、第7号、2398頁(1989年)参照]、肉芽腫を伴う肺疾患【ジャーナル オブ クリニカル インベスティゲーション (Journal of Clinical Investigation)、第77巻、第1号、326頁(1986年)参照]および各種脳炎【パラサイト イムノロジー (Parasite Immunology)、第14巻、第4号、405頁(1992年)参照】などの疾患には、IL-1産生能の亢進が関与していることが示されている。

## 【0005】

【発明が解決しようとする課題】現在、慢性関節リウマチなどの種々の炎症性疾患には、ステロイド系抗炎症剤および非ステロイド系抗炎症剤が用いられている。ステロイド系抗炎症剤は種々の炎症性疾患における諸症状を顕著に改善するが、投与するにつれて次第にその効果が減少すること、消化器障害や腎炎などの副作用を有していることなどの問題を有している。一方、非ステロイド系抗炎症剤は一次的に炎症症状を抑制するが、炎症性疾患を根本から治療するものではない。

【0006】このような状況において、例えば、E 5090 [(Z)-3-(4-アセトキシ-5-エチル-3-メトキシ-1-ナフチル)-2-メチルプロパン酸; ジャーナル オブ メジシナル ケミストリー (Journal of Medicinal Chemistry)、第35巻、4665頁(1992年)参照]; または、イミダゾール誘導体であるSK&F 86002 [5-(4-ビリジル)-6-(4-フルオロフェニル)-2, 3-ジヒドロイミダゾ[2, 1-b]チアゾール; インターナショナル ジャーナル オブ イムノファーマコロジー (International Journal of Immunopharmacology)、第10巻、第7号、835頁(1988年)参照]; SK&F 105561 [2-(4-メチルチオフェニル)-3-(4-ビリジル)-6, 7-ジヒドロ-[5H]-ピロール[1, 2-a]イミダゾール; バイオケミカル ファーマコロジー (Biochemical Pharmacology)、第42巻、第4号、813頁(1991年)参照]もしくは6-(4-クロロフェニル)-7-(ビリジン-4-イル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-b] [1, 2, 4]トリアジン(国際特許出願公開第92/12154号明細書参照)などのIL-1産生抑制作用を有するいくつかの化合物が炎症性疾患の治療薬として提案されてきているが、その治療効果については満足できるものではない。

【0007】しかし、本発明の目的は、慢性関節リウマチなどの種々の炎症性疾患の主要な原因物質とされているIL-1の産生抑制作用を有し、かつ安全性の高い

10

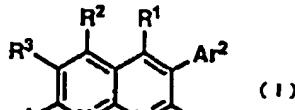
新規な化合物を提供することにある。本発明の他の目的は、該化合物を有効成分とするIL-1産生抑制剤を提供することにある。

## 【0008】

【課題を解決するための手段】本発明によれば、上記の目的は、下記の一般式(I)

## 【0009】

## 【化3】



【0010】(式中、Ar<sup>1</sup>およびAr<sup>2</sup>はそれぞれ置換されていてもよいアリール基または置換されていてもよいヘテロアリール基を表し、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>およびR<sup>4</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、置換されていてもよいアリール基、置換されていてもよいアラルキル基、ニトロ基、シアノ基、カルボキシリ基、アルキルオキシカルボニル基、低級アルキルスルフィニル基、アリールスルフィニル基、低級アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、スルファモイル基、カルバモイル基、アシル基、ヒドラジノ基、ハロゲン原子、式-OR<sup>15</sup>で示される基、式-SR<sup>15</sup>で示される基または式-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>で示される基を表し、Xは空素原子または式CR<sup>18</sup>で示される基を表す。ここで、R<sup>18</sup>は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基、置換されてもよいアリール基、ハロゲン原子、式-OR<sup>15</sup>で示される基、式-SR<sup>15</sup>で示される基または式-NR<sup>16</sup>R<sup>17</sup>で示される基を表し、R<sup>15</sup>は水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または置換されていてもよいアリール基を表し、R<sup>16</sup>およびR<sup>17</sup>はそれぞれ水素原子、置換されていてもよい低級アルキル基、低級アルケニル基または置換されていてもよいアリール基を表す。)で示される化合物(以下、これを本発明化合物(I)と略称する。)またはその薬理学的に許容される塩(以下、単に塩とする)、およびそれらを有効成分とするIL-1産生抑制剤を提供することによって達成される。

【0011】本明細書において「低級」なる語は、この語が付された基の炭素数が6個以下であることを意味するため用いる。

【0012】上記一般式(I)において、Ar<sup>1</sup>、Ar<sup>2</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、R<sup>5</sup>、R<sup>6</sup>、R<sup>7</sup>およびR<sup>8</sup>がそれぞれ表す置換されていてもよいアリール基のアリール基としては、例えば、フェニル基、ナフチル基などを挙げることができる。該アリール基は、メチル基、イソプロピル基、ベンチル基などの低級アルキル基; 水酸基; メトキシ基、イソプロポキシ基、t-ブロキシ基などの低級アルコキシ基; フッ素

50

5

原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子；アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基などの低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基、ネオベンチルチオ基などの低級アルキルチオ基；フェニルチオ基、トルイルチオ基、1-ナフチルチオ基などのアリールチオ基；アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基などのアシル基；またはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基、イソブチリルオキシ基などの低級アルキルカルボニルオキシ基等で適宜置換されていてもよい。

【0013】 $R \uparrow 1$ および $R \uparrow 2$ がそれぞれ表す置換されていてもよいヘテロアリール基のヘテロアリール基は、例えば空素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を少なくとも1個含んでいればよく、具体的にはビリジル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、キノリル基、チエニル基、テトラゾリル基、フラニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基などを挙げることができる。該複素環基は前記の置換されていてもよいシクロアルキル基の定義に用いたのと同様の置換基により適宜置換されていてもよい。

【0014】 $R \uparrow 1$ 、 $R \uparrow 2$ 、 $R \uparrow 3$ 、 $R \uparrow 4$ 、 $R \uparrow 5$ 、 $R \uparrow 6$ 、 $R \uparrow 7$ および $R \uparrow 8$ がそれぞれ表す置換されていてもよい低級アルキル基の低級アルキル基は、直鎖状であっても分岐鎖状であってもよく、かかる低級アルキル基としては、例えば、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ベンチル基などが挙げられる。該低級アルキル基は、置換されていてもよいシクロアルキル基；置換されていてもよい複素環基；アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、t-ブチルアミノ基などの低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；メトキシ基、イソプロポキシ基、t-ブロキシ基などの低級アルコキシル基；水酸基；カルボキシル基；メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、t-ブロキシカルボニル基などのアルキルオキシカルボニル基；またはシアノ基などで適宜置換されていてもよい。ここで置換されていてもよいシクロアルキル基のシクロアルキル基としては、シクロヘキシル基、シクロペンチル基などを挙げることができ、該シクロアルキル基は、メチル基、イソプロピル基、ベンチル基などの低級アルキル基；水酸基；メトキシ基、イソプロポキシ基、t-ブロキシ基などの低級アルコキシル基；フッ素原子、塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子；アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基、エチルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ブチルアミノ基などの低級アルキル基で置換されていてもよいアミノ基；メチルチオ基、エチルチオ基、イソプロピルチオ基、ネオベンチルチオ基などの低級アルキルチオ基；フェニルチオ基、トルイルチオ基、1-ナフチルチオ基などのアリールチオ基；アセチル基、プロピオニル基、ブチリル基な

10

どのアシル基；またはアセトキシ基、プロピオニルオキシ基などの低級アルキルカルボニルオキシ基などで適宜置換されていてもよい。置換されていてもよい複素環基の複素環基は、例えば空素原子、酸素原子、硫黄原子などのヘテロ原子を少なくとも1個含んでいればよく、具体的にはビリジル基、ピラジニル基、キノリル基、チエニル基、テトラゾリル基、フラニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、モルホリノ基などを挙げることができる。該複素環基は前記の置換されていてもよいシクロアルキル基の定義に用いたのと同様の置換基により適宜置換されていてもよい。

10

【0015】 $R \uparrow 1$ 、 $R \uparrow 2$ 、 $R \uparrow 3$ 、 $R \uparrow 4$ 、 $R \uparrow 5$ 、 $R \uparrow 6$ 、 $R \uparrow 7$ および $R \uparrow 8$ がそれぞれ表す低級アルケニル基は直鎖状であっても分岐鎖状であってもよく、該低級アルケニル基としては、例えば、ビニル基、プロベニル基、イソプロベニル基、ブレニル基などを挙げることができる。

20

【0016】 $R \uparrow 1$ 、 $R \uparrow 2$ 、 $R \uparrow 3$ および $R \uparrow 4$ がそれぞれ表す置換されてもよいアラルキル基のアラルキル基としては、ペンジル基、フェネチル基、フェニルプロピル基、ナフチルエチル基などを挙げることができる。これらの基は、前記の置換されていてもよいシクロアルキル基の定義に用いたのと同様の置換基により適宜置換されていてもよい。

20

【0017】 $R \uparrow 1$ 、 $R \uparrow 2$ 、 $R \uparrow 3$ および $R \uparrow 4$ がそれぞれ表すアルキルオキシカルボニル基としては、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、t-ブロキシカルボニル基などを挙げることができる。

30

【0018】 $R \uparrow 1$ 、 $R \uparrow 2$ 、 $R \uparrow 3$ および $R \uparrow 4$ がそれぞれ表す低級アルキルスルフィニル基としては、メチルスルフィニル基、イソプロピルスルフィニル基などを挙げることができ、アリールスルフィニル基としては、フェニルスルフィニル基、p-メトキシフェニルスルフィニル基などを挙げることができる。 $R \uparrow 1$ 、 $R \uparrow 2$ 、 $R \uparrow 3$ および $R \uparrow 4$ がそれぞれ表す低級アルキルスルホニル基としては、メチルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基などを挙げることができ、アリールスルホニル基としては、フェニルスルホニル基、p-メトキシフェニルスルホニル基などを挙げができる。また、 $R \uparrow 1$ 、 $R \uparrow 2$ 、 $R \uparrow 3$ および $R \uparrow 4$ がそれぞれ表すアシル基としては、アセチル基、プロピオニル基、イソブチリル基、ビバロイル基などを挙げができる。

40

【0019】 $R \uparrow 1$ 、 $R \uparrow 2$ 、 $R \uparrow 3$ 、 $R \uparrow 4$ および $R \uparrow 8$ が表すハロゲン原子としては、例えば、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

50

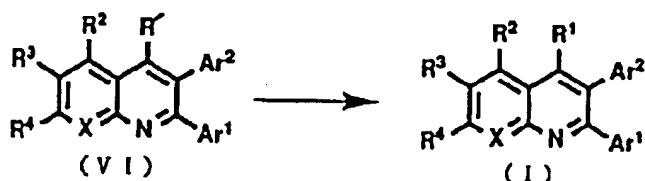
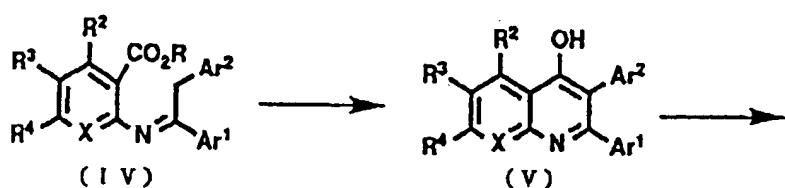
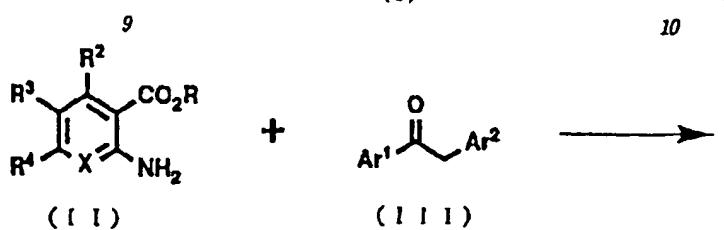
【0020】本発明化合物(1)の代表例を次に示す。  
【0021】(a)：4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ビリジン-4-イル)キノリン(化合物1)、  
(b)：4-クロロ-2-フェニル-3-(ビリジン-

7

4-イル) キノリン(化合物2)、  
(c) : 4-メトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物3)、  
(d) : 4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物4)、  
(e) : 4-(2-ジメチルアミノエチル) アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物5)、  
(f) : 4-(2-ヒドロキシエチル) アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物10)  
(g) : 4-(2-モルホリノエチル) アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物7)、  
(h) : 4-(2-ビペラジニルエチル) アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物8)、  
(i) : 4-(2-エトキシカルボニルエチル) アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物9)、  
(j) : 4-(2-カルボキシエチル) アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物10)、  
(k) : 4-クロロ-6-フルオロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物11)、  
(l) : 4, 6-ジクロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物12)、  
(m) : 4-クロロ-6, 7-ジメトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物13)、  
(n) : 6-フルオロ-4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物14)、  
(o) : 6-クロロ-4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物15)、  
(p) : 6, 7-ジメトキシ-4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物16)、  
(q) : 4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物17)、  
(r) : 2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物18)、  
(s) : 4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物19)、  
(t) : 4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-

8

4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物20)、  
(u) : 4-メトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物21)、  
(v) : 4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物22)、  
(w) : 4-(2-ヒドロキシエチル) アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物23)、  
(x) : 4-(2-モルホリノエチル) アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物24)、  
(y) : 4-(2-エトキシカルボニルエチル) アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物25)、  
(z) : 4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物26)、  
(aa) : 2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物27)、  
(bb) : 4-クロロ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物28)、  
(cc) : 4-メチルアミノ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物29)、  
(dd) : 4-メチルアミノ-2-[4-(メチルスルフィニル) フェニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物30)、  
(ee) : 4, 6-ジクロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物31)、  
(ff) : 6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物32)、  
(gg) : 4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物33)、  
(hh) : 4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物34)、および  
(ii) : 4-ジメチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物35)  
【0022】本発明化合物(I)は、例えば次の反応工程に従って製造することができる。  
【0023】  
【化4】



〔0024〕上記反応工程中、Rは低級アルキル基を表し、R'はハロゲン原子を表し、 $\text{Ar} \uparrow 1$ 、 $\text{Ar} \uparrow 2$ 、R $\uparrow 1$ 、R $\uparrow 2$ 、R $\uparrow 3$ 、R $\uparrow 4$ およびXは前記定義のとおりである。

〔0025〕上記反応工程中、Rが表す低級アルキル基としては、メチル基、エチル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、t-ブチル基、ペンチル基などが挙げられる。R'が表すハロゲン原子としては、フッ素原子、塩素原子、臭素原子などが挙げられる。

〔0026〕上記の方法を次に説明する。不活性ガス密閉気下、一般式(Ⅰ)で示されるアミノアリールカルボン酸エステルに、一般式(Ⅲ)で示される1,2-ジアリールエタノンを触媒量の四塩化チタンなどのルイス酸存在下に作用させることにより、対応する一般式(IV)で示されるN-(1,2-ジアリールエチリデン)アミノアリールカルボン酸エステルを製造することができる。一般式(IV)で示されるN-(1,2-ジアリールエチリデン)アミノカルボン酸エステルを、ナトリウムメトキシドなどの塩基の存在下加熱することにより、対応する一般式(V)で示される2,3-ジアリール-4-ヒドロキシキノリン誘導体または2,3-ジアリール-4-ヒドロキシナフチリジン誘導体を製造することができる。一般式(V)で示される2,3-ジアリール-4-ヒドロキシキノリン誘導体または2,3-

ジアリール-4-ヒドロキシナフチリン誘導体に、オキシ塩化リンなどのハロゲン化剤を作用させることにより、対応する一般式(VI)で示される4-ハロゲノ-

30 2, 3-ジアリールキノリン誘導体または4-ハロゲノ-2, 3-ジアリールナフチリジン誘導体を製造することができる。一般式(VI)で示される4-ハロゲノ-2, 3-ジアリールキノリン誘導体または4-ハロゲノ-2, 3-ジアリールナフチリジン誘導体に、メタノール、フェノール、ジエチレングリコールなどの溶媒存在下、求核試薬を作用させることにより、対応する一般式(1)で示される2, 3-ジアリールキノリン誘導体または2, 3-ジアリールナフチリジン誘導体(本発明化合物(1))を製造することができる。

40 【0027】一般式(I I)で示されるアミノアリールカルボン酸エステルは、例えば、ジャーナル オブ オーガニック ケミストリー (Journal of Organic Chemistry)、第17巻、第4号、547頁(1952年)記載の方法、または、ジャーナル オブ アメリカン ケミカル ソサイエティー (Journal of American Chemical Society)、第77巻、第5号、2256頁(1955年)記載の方法により、容易に得ることができる。また、一般式(I I I)で示される1, 2-ジアリールエタノンは、例えば、ジャーナル オブ

ヘテロサイクリック ケミストリー (Journal of Heterocyclic Chemistry), 第22巻、第3号、669頁(1985年)記載の方法、または、オーガニック リアクション (Organic Reaction), 第5巻、229頁(1949年)記載の方法により、容易に得ることができる。

【0028】このようにして得られる本発明化合物(I)の反応混合物からの単離・精製は、一般に有機化合物を反応混合物から単離・精製するに際して用いられている方法と同様の方法により行われる。例えば、反応混合物を水にあけ、ジエチルエーテル、酢酸エチルなどの有機溶媒で抽出し、抽出液を冷希塩酸、重曹水、食塩水などで順次洗浄し、乾燥後、濃縮して粗生成物を得、該粗生成物を必要に応じて再結晶、クロマトグラフィーなどにより精製し、本発明化合物(I)を得る。

【0029】また、本発明化合物(I)の塩は、通常の塩形成反応により製造することができる。

【0030】本発明化合物(I)またはその塩は、後述の試験例1から明らかになるとおり、優れたIL-1産生抑制作用を有している。また、試験例2および3から明らかになるとおり、優れた抗炎症作用を有する。さらに、本発明化合物(I)またはその塩は低毒性であり、副作用がないことが確認されている。

【0031】以上の結果から、本発明化合物(I)またはその塩は慢性関節リウマチ、敗血症、喘息、炎症性腸炎、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、ペーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、活動性慢性肝炎、系球体腎炎、変形性関節炎、痛風、アテローム硬化症、乾癬、骨粗鬆症、肉芽腫を伴う肺疾患または各種脳炎などのIL-1が関与する疾患の治療に有効である。

【0032】本発明化合物(I)またはその塩の有効な活性発現のための投与量は、疾病、患者の重篤度、薬物に対する耐容性などにより異なるが、通常、成人一日当たり約0.1mg/kg～100mg/kg、好ましくは約0.2mg/kg～20mg/kgである。

【0033】本発明化合物(I)またはその塩の投与方法としては、例えば、経口投与、静脈内投与、皮下投与、筋肉内投与、関節内投与などが挙げられるが、経口投与、関節内投与および静脈内投与が好ましい。

【0034】本発明化合物(I)またはその塩は、任意慣用の製剤方法を用いて投与用に調製することができる。例えば、錠剤、顆粒剤、粉末剤、硬カプセル剤、経口用液体製剤などが好適である。経口投与用の錠剤およびカプセル剤は、結合剤、例えば、結晶セルロース、マニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、マクロゴールなど；賦形剤、例えば、乳糖、とうもろこし澱粉、リン酸カルシウム、メタケイ酸

アルミニウムマグネシウムなど；または潤滑剤、例えば、カルボキシルメチルセルロースなどのような慣用の成分を含有していてもよい。錠剤は当業界において周知の方法でコーティングしていてもよい。経口用液体製剤は水性または油性の懸濁剤、溶液、シロップ、エリキシル剤、その他であってもよい。このような液体製剤は普通に用いられる添加剤、例えば、懸濁化剤、例えば、ソルビットシロップ、メチルセルロース、グルコース／糖シロップ、ゼラチン、ヒドロキシエチルセルロース、ステアリン酸アルミニウムゲル、水素化食用脂など；乳化剤、例えば、レシチン、モノオレイン酸ソルビタン、アラビアゴムなど；非水溶性ビヒクル、例えば、アーモンド油、分別ココナット油、プロピレンジコール、エチルアルコールなど；防腐剤、例えば、p-ヒドロキシ安息香酸メチル、ソルビン酸などを有していてもよい。また経口用製剤は、使用する前に水または他の適当なビヒクルで溶解させる固形製剤であってもよい。

【0035】注射剤は、本発明化合物(I)またはその塩に必要によりpH調整剤、緩衝剤、安定化剤、保存剤、可溶化剤などを添加し、常法により調製される。

#### 【0036】

【実施例】以下、実施例により本発明を具体的に説明する。なお、本発明はこれらの実施例により限定されるものではない。なお、NMRスペクトルデータにおいて、水酸基のピークが検出されないものもある。

#### 【0037】参考例1

N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アントラニル酸エチルエステルの合成  
空素雰囲気下、1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エタノン30g(0.152mol)およびアントラニル酸エチルエステル70mL(0.473mol)を塩化メチレン400mLに溶かして得られる溶液に、四塩化チタンの1.0M塩化メチレン溶液90mL(0.090mol)を、氷冷下、1時間かけて加え、室温で1日攪拌した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(1リットル)に滴下して、塩化メチレンで抽出し、有機抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄した後、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで滤過、濃縮することにより、粗生成物としてN-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アントラニル酸エチルエステルを108g得た。

#### 【0038】実施例1

4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンの合成  
空素雰囲気下、ナトリウムメチラートの1.0Mメタノール溶液180mL(0.180mol)を、参考例1で得られたN-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アントラニル酸エチルエステル108g(0.152mol)のメタノール溶液600mLに加え、加熱下に5時間還流した。減圧下で濃縮した

13

後、残留物に0.5M塩酸900mlを加え、不溶物を濾別した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性(pH9.0)にし、析出した結晶を濾過し、水、アセトンで洗浄後、減圧下乾燥して、下記の物性値を示す4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物1)を37.4g得た(収率82%)。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 298

NMRスペクトル(270MHz, CD↓3OD) δ

8.37 (d, J=4Hz, 2H), 7.80 (t, J=4Hz, 1H), 7.75 (t, J=4Hz, 1H), 7.45 (m, 5H), 7.25 (d, J=4Hz, 2H)

#### 【0039】実施例2

4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンの合成

空素雰囲気下、オキシ塩化リン120ml(1.287mol)を、4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン70g(0.235mol)に加え、加熱下に5時間還流した。反応液を放冷後、氷水900mlに滴下し、室温で40分攪拌した。氷冷下、20%水酸化ナトリウム水溶液(1.1リットル)で中和し、クロロホルムで抽出した。有機抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濾過、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開液:ヘキサンと酢酸エチルの混合液(容量比:1対1)】で分離精製し、下記の物性値を示す4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物2)を62.7g得た(収率84%)。

m.p. 164~166°C

質量スペクトル [M+H] ↑+: 316

NMRスペクトル(270MHz, CDC↓3) δ

8.58 (d, J=4Hz, 2H), 8.35 (d, J=4Hz, 1H), 8.24 (d, J=4Hz, 1H), 7.86 (t, J=4Hz, 1H), 7.72 (t, J=4Hz, 1H), 7.30 (m, 5H), 7.17 (d, J=4Hz, 2H)

#### 【0040】実施例3

4-メトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンの合成

空素雰囲気下、ナトリウムメチラートの1.0Mメタノール溶液762μl(0.762mmol)を4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン45mgのメタノール溶液1.5mlに加え、加熱下に5時間還流した。減圧下で濃縮した後、残留物に0.5M塩酸3mlを加え、不溶物を濾別した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性(pH9.0)にし、クロロホルムで抽出した。有機抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濾過、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開液:ヘキサンと酢酸エチルの混合液(容量比:1対1)】で分離精製し、下記の物性値を示す4-メトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリ

50

ン(化合物3)を35mg得た(収率78.9%)。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 312

NMRスペクトル(270MHz, CD↓3OD) δ  
8.55 (d, J=4Hz, 2H), 8.17 (t, J=4Hz, 2H), 7.77 (t, J=4Hz, 1H), 7.62 (t, J=4Hz, 1H), 7.26 (m, 5H), 7.18 (d, J=4Hz, 2H), 3.60 (s, 3H)

#### 【0041】実施例4

4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンの合成

空素雰囲気下、40°Cでメチルアミン塩酸塩100g(1.481mol)を、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン57.8g(0.182mol)のフェノール溶液(180ml)に加え、140°Cで1日反応させた。反応液を氷冷下、1M水酸化ナトリウム水溶液(2リットル)で中和し、クロロホルムで抽出した。抽出液を1M水酸化ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで濾過、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー【展開液:クロロホルムとメタノールの混合液(容量比:95対5)】で分離精製し、下記の物性値を示す、4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物4)を49.7g得た(収率87%)。

m.p. 220~221°C

質量スペクトル [M+H] ↑+: 311

NMRスペクトル(270MHz, CDC↓1) δ  
8.54 (d, J=4Hz, 2H), 8.09 (t, J=4Hz, 2H), 7.68 (t, J=4Hz, 1H), 7.58 (t, J=4Hz, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.12 (d, J=4Hz, 2H), 4.41(brd, J=4Hz, 1H), 2.97 (d, J=4Hz, 3H)

#### 【0042】実施例5~9

4-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン、4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン、4-(2-モルホリノエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン、4-(2-ビペラジニルエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンおよび4-(2-エトキシカルボニルエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンの合成

実施例4において、メチルアミン塩酸塩に代えて、(2-ジメチルアミノエチル)アミン(実施例5)、(2-ヒドロキシエチル)アミン(実施例6)、(2-モルホリノエチル)アミン(実施例7)、(2-ビペラジニルエチル)アミン(実施例8)およびβ-アラニンエチルエステル塩酸塩(実施例9)を用いた以外は、実施例4と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、それぞれ対応する4-(2-ジメチルアミノエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノ

15

リン(化合物5)、4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物6)、4-(2-モルホリノエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物7)、4-(2-ビペラジニルエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物8)および4-(2-エトキシカルボニルエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物9)を得た。

【0043】化合物5、化合物6、化合物7、化合物8および化合物9の物性値は以下のとおりである。

#### 【0044】化合物5

質量スペクトル [M+H] ↑+: 368

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.51 (d, J=4Hz, 2H), 8.08 (t, J=8Hz, 2H), 7.70 (t, J=8Hz, 1H), 7.49 (t, J=8Hz, 1H), 7.22 (m, 5H), 7.13 (d, J=4Hz, 2H), 5.67 (brd, J=4Hz, 1H), 3.10 (d, J=4Hz, 2H), 2.30 (d, J=4Hz, 2H), 2.00 (d, J=4Hz, 2H)

#### 【0045】化合物6

質量スペクトル [M+H] ↑+: 341

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.40 (d, J=4Hz, 2H), 8.27 (t, J=4Hz, 1H), 7.95 (t, J=4Hz, 1H), 7.74 (t, J=4Hz, 1H), 7.55 (t, J=4Hz, 2H), 7.27 (d, J=4Hz, 2H), 7.20 (m, 5H), 3.53 (d, J=4Hz, 2H), 3.14 (d, J=4Hz, 2H)

#### 【0046】化合物7

質量スペクトル [M+H] ↑+: 410

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.50 (d, J=4Hz, 2H), 8.32 (t, J=4Hz, 1H), 7.99 (t, J=4Hz, 1H), 7.78 (t, J=4Hz, 1H), 7.60 (t, J=4Hz, 1H), 7.37 (d, J=4Hz, 2H), 7.26 (m, 5H), 3.52 (d, J=8Hz, 4H), 3.33 (t, J=8Hz, 2H), 2.45 (t, J=8Hz, 2H), 2.31 (t, J=8Hz, 4H)

#### 【0047】化合物8

質量スペクトル [M+H] ↑+: 410

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.47 (d, J=4Hz, 2H), 8.30 (d, J=4Hz, 1H), 7.98 (d, J=4Hz, 1H), 7.75 (t, J=4Hz, 1H), 7.57 (t, J=4Hz, 1H), 7.33 (d, J=4Hz, 2H), 7.26 (m, 5H), 3.31 (t, J=8Hz, 4H), 2.67 (t, J=8Hz, 4H), 2.42 (t, J=8Hz, 2H), 2.34 (t, J=8Hz, 4H)

#### 【0048】化合物9

質量スペクトル [M+H] ↑+: 397

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.40 (d, J=4Hz, 2H), 8.23 (t, J=4Hz, 1H), 7.95 (d, J=4Hz, 1H), 7.74 (t, J=4Hz, 1H), 7.57 (t, J=4Hz, 1H), 7.29 (d, J=4Hz, 2H), 7.23 (m, 5H), 3.95 (t, J=8Hz, 2H), 3.27 (t, J=8Hz, 2H), 2.44 (q, J=8Hz, 2H), 1.08 (t, J=8Hz, 3H)

#### 【0049】実施例10

16

4-(2-カルボキシエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンの合成

窒素雰囲気下、水酸化ナトリウム (70mg/ml水溶液) 1ml (1.76mmol) を、4-(2-エトキシカルボニルエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン 70.0mg (0.176mmol) のエタノール溶液 (5ml) に加え、加熱下に1時間還流した。反応液を冷却後、減圧下で濃縮した後、残留物に1.0M塩酸5mlを加え、不溶物を遠別した。濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性 (pH 9.0) にし、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、次いで遠過、濃縮し、下記の物性値を示す4-(2-カルボキシエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物10)を20.0mg得た(収率31%)。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 369

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.50 (d, J=4Hz, 2H), 8.48 (t, J=4Hz, 1H), 8.01 (t, J=4Hz, 1H), 7.98 (t, J=4Hz, 1H), 7.78 (t, J=4Hz, 1H), 7.43 (d, J=4Hz, 2H), 7.40 (m, 5H), 3.38 (t, J=8Hz, 2H), 2.45 (t, J=4Hz, 2H)

#### 【0050】参考例2～4

N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]-5-フルオロアントラニル酸エチルエステル、N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]-5-クロロアントラニル酸エチルエスティルおよびN-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]-4,5-ジメトキシアントラニル酸エチルエスティルの合成

参考例1において、アントラニル酸エチルエスティルに代えて、5-フルオロアントラニル酸エチルエスティル(参考例2)、5-クロロアントラニル酸エチルエスティル(参考例3)および4,5-ジメトキシアントラニル酸エチルエスティル(参考例4)を用いた以外は、参考例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、それぞれ対応するN-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]-5-フルオロアントラニル酸エチルエスティル、N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]-5-クロロアントラニル酸エチルエスティルおよびN-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]-4,5-ジメトキシアントラニル酸エチルエスティルを得た。

#### 【0051】実施例11～13

4-クロロ-6-フルオロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン、4,6-ジクロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンおよび4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンの合成

50 実施例1において、N-[1-フェニル-2-(ピリジ

17

ン-4-イル)エチリデン]アントラニル酸エチルエステルに代えて、参考例2で得られたN-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]-5-フルオロアントラニル酸エチルエステル、参考例3で得られたN-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]-5-クロロアントラニル酸エチルエステルおよび参考例4で得られたN-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]-4,5-ジメトキシアントラニル酸エチルエステルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、それぞれ対応する6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン、6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンおよび6,7-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンを得た。次いで、実施例2において、4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、6-フルオロ-4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン、6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンおよび6,7-ジメトキシ-4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンを用いた以外は、実施例2と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、それぞれ対応する4-クロロ-6-フルオロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物11)、4,6-ジクロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物12)および4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物13)を得た。

【0052】化合物11、化合物12および化合物13の物性値は以下のとおりである。

#### 【0053】化合物11

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 334

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.57 (d, J=4Hz, 2H), 8.23 (t, J=4Hz, 1H), 7.94 (d, J=4Hz, 1H), 7.59 (t, J=4Hz, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.15 (d, J=4Hz, 2H)

#### 【0054】化合物12

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 350

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.59 (d, J=4Hz, 2H), 8.18 (t, J=4Hz, 1H), 7.90 (d, J=4Hz, 1H), 7.56 (t, J=4Hz, 1H), 7.20 (m, 5H), 7.13 (d, J=4Hz, 2H)

#### 【0055】化合物13

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 344

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.56 (d, J=4Hz, 2H), 7.53 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.56 (t, J=4Hz, 1H), 7.25 (m, 5H), 7.14 (d, J=4Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 3H)

18

#### 【0056】実施例14~16

6-フルオロ-4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン、6-クロロ-4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンおよび6,7-ジメトキシ-4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンの合成

実施例4において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-クロロ-

10 6-フルオロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(実施例14)、4,6-ジクロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(実施例15)および4-クロロ-6,7-ジメトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(実施例16)を用いた以外は、実施例4と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、それぞれ対応する6-フルオロ-4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物14)、6-クロロ-4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物15)および6,7-ジメトキシ-4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物16)を得た。

【0057】化合物14、化合物15および化合物16の物性値は以下のとおりである。

#### 【0058】化合物14

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 329

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.53 (d, J=4Hz, 2H), 8.10 (t, J=4Hz, 1H), 7.70 (d, J=4Hz, 1H), 7.46 (t, J=4Hz, 1H), 7.19 (m, 5H), 7.12 (d, J=4Hz, 2H), 4.24 (brd, J=8Hz, 1H), 2.96 (d, J=8Hz, 3H)

#### 【0059】化合物15

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 345

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.55 (d, J=4Hz, 2H), 8.05 (t, J=8Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.63 (d, J=8Hz, 1H), 7.19 (m, 5H), 7.10 (d, J=4Hz, 2H), 4.32 (brd, J=8Hz, 1H), 2.96 (d, J=8Hz, 3H)

#### 【0060】化合物16

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 371

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.54 (d, J=4Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.13 (m, 5H), 7.11 (d, J=4Hz, 2H), 4.11 (brd, J=8Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 4.02 (s, 3H), 2.96 (d, J=8Hz, 3H)

#### 【0061】参考例5

N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アントラニル酸エチルエステルの合成

50 参考例1において、1-フェニル-2-(ピリジン-4-

19

ーイル) エタノンに代えて、1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル) エタノンを用いた以外は、参考例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応するN-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル) エチリデン] アントラニル酸エチルエステルを得た。

## 【0062】実施例17

4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル) キノリンの合成

実施例1において、N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル) エチリデン] アントラニル酸エチルエステルに代えて、参考例5で得られたN-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル) エチリデン] アントラニル酸エチルエステルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(ピリジン-4-イル) キノリンを得た。次いで、実施例2において4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリンに代えて、2-(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロキシ-3-(ピリジン-4-イル) キノリンを用いた以外は、実施例2と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、下記の物性値を示す4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物17)を得た。

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 334

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.62 (d, J=4Hz, 1H), 8.35 (d, J=8Hz, 1H), 8.20 (d, J=8Hz, 1H), 7.88 (t, J=8Hz, 1H), 7.72 (t, J=8Hz, 1H), 7.32 (t, J=8Hz, 2H), 7.17 (d, J=4Hz, 2H), 6.96 (t, J=8Hz, 2H)

## 【0063】実施例18

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-3-(ピリジン-4-イル) キノリンの合成

実施例4において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリンに代えて、実施例16で得られた4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル) キノリンを用いた以外は、実施例4と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、下記の物性値を示す2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-3-(ピリジン-4-イル) キノリン(化合物18)を得た。

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 329

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.57 (d, J=4Hz, 2H), 8.08 (d, J=8Hz, 2H), 7.81 (t, J=8Hz, 1H), 7.50 (t, J=8Hz, 1H), 7.14 (t, J=8Hz, 2H), 6.89 (t, J=8Hz, 2H), 4.44 (brd, J=4Hz, 1H), 2.95 (d, J=4Hz, 3H)

## 【0064】参考例6

2-(N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル) エチリデン] アミノニコチン酸エチルエステルの合成

参考例1においてアントラニル酸エチルエ斯特ルに代えて、2-アミノニコチン酸エチルエ斯特ルを用いた以外は、参考例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、2-(N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル) エチリデン]) アミノニコチン酸エチルエ斯特ルを得た。

## 【0065】実施例19

4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例1において、N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル) エチリデン] アントラニル酸エチルエ斯特ルに代えて、参考例6で得られた2-(N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル) エチリデン]) アミノニコチン酸エチルエ斯特ルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン(化合物19)を得た。

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 299

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.83 (d, J=4Hz, 1H), 8.55 (d, J=4Hz, 1H), 8.35 (d, J=4Hz, 1H), 7.49 (dd, J=4Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.06 (d, J=4Hz, 2H)

## 【0066】実施例20

4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例2において、4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリンに代えて、4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例2と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン(化合物20)を得た。

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 317

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.24 (d, J=4Hz, 1H), 8.70 (d, J=4Hz, 1H), 8.62 (d, J=4Hz, 2H), 7.67 (dd, J=4Hz, 1H), 7.43 (d, J=4Hz, 2H), 7.25 (m, 5H)

## 【0067】実施例21

4-メトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例3において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル) キノリンに代えて、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例3と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-メトキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン(化合物21)を得た。

21

質量スペクトル [M+H] ↑+: 313

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.18 (d, J=4Hz, 1H), 8.60 (d, J=4Hz, 2H), 8.55 (d, J=4Hz, 2H), 7.54 (dd, J=4Hz, 1H), 7.42 (d, J=4Hz, 2H), 7.20 (m, 5H), 3.61 (s, 3H)

## 【0068】実施例22

4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンの合成

実施例4において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例4と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物22)を得た。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 312

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.06 (d, J=4Hz, 2H), 8.61 (d, J=4Hz, 2H), 8.53 (d, J=4Hz, 1H), 7.40 (dd, J=4Hz, 1H), 7.34 (d, J=4Hz, 2H), 7.18 (m, 5H), 4.58 (brd, J=8Hz, 1H), 3.09 (d, J=8Hz, 3H)

## 【0069】実施例23

4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンの合成

実施例6において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例6と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物23)を得た。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 343

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.46 (d, J=4Hz, 1H), 8.78 (d, J=4Hz, 1H), 8.42 (d, J=4Hz, 2H), 7.53 (dd, J=4Hz, 1H), 7.30 (d, J=4Hz, 2H), 7.22 (m, 5H), 3.52 (t, J=8Hz, 2H), 3.21 (t, J=8Hz, 2H)

## 【0070】実施例24

4-(2-モルホリノエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンの合成

実施例7において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例7と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-(2-モルホリノエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物24)を得た。

22

物24)を得た。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 412

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
8.87 (d, J=4Hz, 1H), 8.69 (d, J=4Hz, 1H), 8.40 (d, J=4Hz, 2H), 7.42 (dd, J=4Hz, 1H), 7.23 (d, J=4Hz, 2H), 7.14 (m, 5H), 3.69 (t, J=8Hz, 4H), 3.21 (t, J=8Hz, 2H), 2.45 (m, 4H), 2.16 (t, J=8Hz, 4H)

## 【0071】実施例25

10 4-(2-エトキシカルボニルエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンの合成

実施例9において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例9と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-(2-エトキシカルボニルエチル)アミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジン(化合物25)を得た。

20 質量スペクトル [M+H] ↑+: 383

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.01 (d, J=4Hz, 1H), 8.75 (d, J=4Hz, 1H), 8.45 (d, J=4Hz, 2H), 7.59 (dd, J=4Hz, 1H), 7.32 (d, J=4Hz, 2H), 7.24 (m, 5H), 3.98 (q, J=8Hz, 2H), 3.32 (t, J=8Hz, 2H), 2.46 (t, J=8Hz, 2H), 1.12 (t, J=8Hz, 3H)

## 【0072】参考例7

2-{N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]}アミノニコチン酸エチルエステルの合成

30 参考例1において、アントラニル酸エチルエステルに代えて、2-アミノニコチン酸エチルエステルを用い、また、1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エタノンに代えて、1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エタノンを用いた以外は、参考例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する2-{N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]}アミノニコチン酸エチルエステルを得た。

## 【0073】実施例26

40 4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンの合成

実施例1において、N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アントラニル酸エチルエステルに代えて、参考例7で得られた2-{N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]}アミノニコチン酸エチルエステルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1, 8-ナフチリジンを得た。次いで、実施例2

23

において、4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例2と同様にして反応および分離・精製を行うことにより対応する4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン(化合物26)を得た。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 335

NMRスペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.24 (d, J=4Hz, 1H), 8.70 (d, J=4Hz, 1H), 8.65 (d, J=4Hz, 2H), 7.68 (dd, J=4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8Hz, 2H), 7.19 (d, J=4Hz, 2H), 6.94 (t, J=8Hz, 2H)

#### 【0074】実施例27

2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例4において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例4と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン(化合物27)を得た。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 330

NMRスペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.08 (d, J=4Hz, 1H), 8.62 (d, J=4Hz, 2H), 8.55 (d, J=4Hz, 1H), 7.40 (dd, J=4Hz, 1H), 7.33 (t, J=4Hz, 2H), 7.16 (d, J=4Hz, 2H), 6.87 (t, J=4Hz, 2H), 4.58 (brd, J=4Hz, 1H), 3.12 (d, J=4Hz, 3H)

#### 【0075】参考例8

2-[N-[1-(4-メチルチオフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]]アミノニコチン酸エチルエステルの合成

参考例1においてアントラニル酸エチルエステルに代えて、2-アミノニコチン酸エチルエステルを用い、また、1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エタノンに代えて、1-(4-メチルチオフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エタノンを用いた以外は、参考例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する2-[N-[1-(4-メチルチオフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]]アミノニコチン酸エチルエステルを得た。

#### 【0076】実施例28

4-クロロ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例1において、N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アントラニル酸エチルエステルに代えて、参考例8で得られた2-[N-[1-

24

(4-メチルチオフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]]アミノニコチン酸エチルエステルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-ヒドロキシ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを得た。次いで、実施例2において、4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-ヒドロキシ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例2と同様にして反応および分離・精製を行うことにより対応する4-クロロ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン(化合物28)を得た。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 365

NMRスペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.22 (d, J=4Hz, 2H), 8.70 (d, J=4Hz, 1H), 8.65 (d, J=4Hz, 2H), 7.63 (dd, J=4Hz, 1H), 7.36 (d, J=8Hz, 2H), 7.18 (d, J=4Hz, 2H), 7.70 (t, J=4Hz, 2H), 2.44 (s, 3H)

#### 【0077】実施例29

4-メチルアミノ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例4において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-クロロ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例4と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-メチルアミノ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン(化合物29)を得た。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 359

NMRスペクトル (270 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.07 (d, J=4Hz, 1H), 8.63 (d, J=4Hz, 2H), 8.51 (d, J=4Hz, 1H), 7.38 (dd, J=4Hz, 1H), 7.25 (t, J=4Hz, 2H), 7.16 (d, J=4Hz, 2H), 7.04 (t, J=4Hz, 2H), 4.56 (brd, J=4Hz, 1H), 3.10 (d, J=4Hz, 3H), 2.42 (s, 3H)

#### 【0078】実施例30

4-メチルアミノ-2-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

過酸化水素(30%水溶液)を、4-メチルアミノ-2-(4-メチルチオフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン200mg(0.56mol)の酢酸溶液(2.0ml)に加え、室温で1時間搅拌した。反応液を饱和炭酸ナトリウム水溶液30mlに滴下して、クロロホルムで抽出し、有機抽出液を水、饱和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、

次いで濾過、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグ

25

ラフィー【展開液：クロロホルムとメタノールの混合液（容量比10:3）】で分離・精製し、下記の物性値を示す4-メチルアミノ-2-[4-(メチルスルフィニル)フェニル]-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン（化合物30）を得た（收率100%）。

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 375

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.08 (d, J=4Hz, 2H), 8.60 (d, J=4Hz, 2H), 8.53 (d, J=4Hz, 1H), 7.49 (m, 4H), 7.43 (dd, J=4Hz, 1H), 7.17 (d, J=4Hz, 2H), 4.69 (brd, J=4Hz, 1H), 3.13 (d, J=4Hz, 3H), 2.68 (s, 3H)

#### 【0079】参考例9

2-[N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アミノ-5-クロロニコチン酸エチルエステルの合成

参考例1においてアントラニル酸エチルエステルに代えて、2-アミノ-5-クロロニコチン酸エチルエステルを用い、また、1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エタノンに代えて、1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エタノンを用いた以外は、参考例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する2-[N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アミノ-5-クロロニコチン酸エチルエステルを得た。

#### 【0080】実施例31

4,6-ジクロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例1において、N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アントラニル酸エチルエステルに代えて、参考例9で得られた2-[N-[1-(4-フルオロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アミノ-5-クロロニコチン酸エチルエステルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを得た。次いで、実施例2において、4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、6-クロロ-4-ヒドロキシ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例2と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4,6-ジクロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン（化合物31）を得た。

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 369

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

26

9.13 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.76 (d, J=4Hz, 2H), 7.40 (t, J=8Hz, 2H), 7.19 (d, J=4Hz, 2H), 6.95 (t, J=8Hz, 2H)

#### 【0081】実施例32

6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例4において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4,6-ジクロロ-2-(4-フルオロフェニル)-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例4と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する6-クロロ-2-(4-フルオロフェニル)-4-メチルアミノ-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン（化合物32）を得た。

質量スペクトル [M+H]<sup>+</sup>: 364

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.10 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.71 (d, J=4Hz, 2H), 7.35 (t, J=8Hz, 2H), 7.10 (d, J=4Hz, 2H), 6.99 (t, J=8Hz, 2H), 4.56 (brd, J=8Hz, 1H), 3.10 (d, J=8Hz, 3H)

#### 【0082】参考例10

2-[N-[1-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)エチリデン]アミノニコチン酸エチルエステルの合成

参考例1において、アントラニル酸エチルエステルに代えて、2-アミノニコチン酸エチルエステルを用い、また、1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エタノンに代えて、1-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)エタノンを用いた以外は、参考例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、2-[N-[1-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)エチリデン]アミノニコチン酸エチルエステルを得た。

#### 【0083】実施例33

4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例1において、N-[1-フェニル-2-(ピリジン-4-イル)エチリデン]アントラニル酸エチルエステルに代えて、参考例10で得られた2-[N-[1-フェニル-2-(ピリジン-3-イル)エチリデン]アミノニコチン酸エチルエステルを用いた以外は、実施例1と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジンを得た。次いで、実施例2において、4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-ヒドロキシ-2-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例2と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン（化合物33）を得

27

た。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 317

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.23 (d, J=4Hz, 1H), 8.70 (d, J=4Hz, 1H), 8.60 (d, J=4Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.65 (dd, J=4Hz, 1H), 7.54 (d, J=8Hz, 1H), 7.41 (d, J=8Hz, 1H), 7.24 (m, 5H)

## 【0084】実施例34

4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジンの合成

実施例4において、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリンに代えて、4-クロロ-2-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジンを用いた以外は、実施例4と同様にして反応および分離・精製を行うことにより、対応する4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-3-イル)-1,8-ナフチリジン(化合物34)を得た。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 312

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ  
9.15 (d, J=4Hz, 1H), 8.81 (d, J=8Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.49 (d, J=4Hz, 1H), 7.71 (dd, J=4Hz, 1H), 7.43 (d, J=8Hz, 1H), 7.36 (d, J=8Hz, 1H), 7.18 (m, 5H), 4.59 (brd, J=8Hz, 1H), 3.15 (d, J=8Hz, 3H)

## 【0085】実施例35

4-ジメチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジンの合成  
空素雰囲気下、4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン132mg (0.42mmol) を、ホルムアルデヒド (35%水溶液) 0.36ml (4.2mmol) よりアセトニトリル1.7ml の混合溶液に溶解した液に、ナトリウムシアノボロヒドリド80.2mg (1.27mmol) を室温にて加えた後、攪拌しながら冰酢酸4.2μl を室温下、3分間で加え、2時間攪拌した。反応溶液に冰酢酸4.2μl を室温下3分間に加え30分間攪拌した。反応溶液に饱和重曹水5ml を加え塩基性とし、塩化メチレンで抽出した。有機抽出液を饱和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥、次いで濾過、濃縮した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー〔展開液：酢酸エチルとメタノールの混合液(容量比9:1)〕で分離精製し、下記の物性値を示す4-ジメチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)-1,8-ナフチリジン(化合物35)を18.9mg 得た (13.7%)。

質量スペクトル [M+H] ↑+: 326

NMRスペクトル (270MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ

9.13 (d, J=4Hz, 1H), 8.50 (d, J=4Hz, 2H), 8.45 (d, J=4Hz, 1H), 7.47 (d, J=4Hz, 2H), 7.43 (dd, J=4Hz, 1H), 7.22 (m, 5H), 3.05 (s, 3H), 3.02 (s, 3H)

## 【0086】試験例1

## IL-1産生阻害活性の測定

本発明化合物(I)のうちの化合物2~9、11、14、17および20~32について、刺激時のヒト末梢血由来リンパ球からのIL-1産生量を定量することにより、IL-1産生阻害活性を測定した。対照薬として

ブレドニゾロンを用いた。

【0087】ヒト末梢血由来リンパ球を文献記載の方法〔「新生物化学実験講座」、12巻、3~45頁(東京化学同人、1990年発行)参照〕によって単離した。すなわち、正常ヒト末梢血5mlをリン酸緩衝生理食塩液(PBS、pH: 7.4)で2倍に希釈し、予め5mlのヒトリンパ球比重分離液(リンホセパールI、(株)免疫生物研究所製)を入れた15ml容の遠心管に静かに重層した。ついで、室温で1500rpm、30分間の遠心を行い、单核球に富む画分を得た。次にこの画分をPBSで2回洗浄し、さらに RPMI 1640 培地(牛胎児血清10%含有)で2回洗浄した後、同様の培地で細胞濃度2×10<sup>6</sup>個/mlに調製し、細胞浮遊液とした。

【0088】上記で得られた細胞浮遊液に、マイトージエン(刺激剤)としてリボポリサッカライド(ストレプトコッカス・ティフィムリウム(S. typhimurium)由来、フナコシ(株)製; 以下LPSとする。)を最終濃度が6μg/mlとなるように添加した。一方、被験化合物の5mMエタノール溶液を調製し、このエタノール溶液をRPMI 1640 培地で100倍に希釈した。以下同様にして10倍の段階的希釈溶液を調製した。

【0089】48穴の培養用プラスチックプレートに、LPSを添加した細胞浮遊液0.25mlおよび各濃度の被験化合物溶液0.25mlを加え、37℃、5%CO<sub>2</sub>の条件下で18時間の培養を行った。【0090】培養終了後、遠心分離を行うことにより培養上清を得た。ヒト末梢血リンパ球から産出されたIL-1の濃度をEIAキット(IL-1β測定キット、大冢製薬(株)製)を用いて測定した。LPSのみを添加した場合(被験化合物を添加せず)のIL-1産生量を100%として、IL-1産生量が50%に抑制されたときの被験化合物の濃度(IC<sub>50</sub>)を求めた。結果を表1に示す。

## 【0091】

## [表1]

化合物番号	IL-1産生抑制作用 IC <sub>50</sub> (μM)
2	6.31
3	5.01
4	1.00
5	0.63
6	0.10
7	0.32
8	0.63
9	0.32
11	0.10
14	0.03
17	3.16
20	0.10
21	0.50
22	0.05
23	1.00
24	0.06
25	0.06
26	0.10
27	0.03
28	1.00
29	0.10
30	0.10
31	0.63
32	0.10
ブレドニゾロン	2.0

【0092】表1に示すように、本発明化合物(1)の代表例である化合物2~9、11、14、17および20~32は、ブレドニゾロンに比較して優れたIL-1産生抑制作用を有する。

#### 【0093】試験例2

##### ラット空気囊炎症抑制作用の判定

本発明化合物(1)のうちの化合物4および22について、ラット空気囊炎症抑制作用を空気囊内の滲出液中のプロスタグランジンE<sub>1</sub> (以下、PGE<sub>1</sub>とする)濃度を指標に判定した。

【0094】SD系雄性ラット(体重200~220g、日本チャールスリバー)を用い、一群6~7匹とした。実験開始2日前にラット背部皮下に10mlの空気を注入し空気囊を作成した。翌日カルボキシメチルセルロース(セロゲン3H、第一工業製薬製)の2%生理食\*

\*塩液溶液6mlを空気囊内に注入した。実験日に試験化合物の5%アラビアゴム懸濁液を経口投与した。対象群には5%アラビアゴム懸濁液のみ投与した。その後2時間後に空気囊内にLPS(L-3129、シグマ社製)の100ng/ml生理食塩液の0.5mlを注入し、炎症を惹起させた。LPS注入4時間後にラットをエーテルで致死させた後、空気囊内の滲出液を回収した。滲出液中のPGE<sub>1</sub>濃度を酵素免疫法(PGE<sub>1</sub>測定EIAキット、ケイマン社製)にて測定し、各化合物についてPGE<sub>1</sub>産生抑制効果を判定した。なお、抑制率は次式に従って算出した。結果を表2に示す。

$$\text{抑制率} = \frac{[1 - \text{化合物投与群のPGE}_1\text{濃度} / \text{対照群(化合物非投与群)のPGE}_1\text{濃度}]}{\times 100}$$

#### 【0095】

##### 【表2】

化合物番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)
4	50	54.7
4	100	66.5
22	50	24.5
22	100	70.4

#### 【0096】試験例3

ラットアジュバント関節炎における浮腫抑制効果の判定  
本発明化合物(1)のうちの化合物4および22について、ラットアジュバント関節炎における浮腫抑制効果を、ラットの足容積を測定することにより判定した。

【0097】Lewis系雄性ラット(体重200~220g、日本チャールスリバー)を用い、一群5~7匹

とした。マイコバクテリウム・ブチリカム(Mycobacterium butyricum)死菌菌体(Difco社製)の流動パラフィン懸濁液(1mg/ml)の0.05mlをラットの右後肢足蹠皮内に投与し、アジュバント関節炎を惹起させた。試験化合物は5%アラビアゴム懸濁液として実験開始日より21日間連日経口投与した。対象群には5%アラビアゴム懸濁液のみ投与した。21日目に左右

31

32

の足浮腫をラット用足容積測定装置（室町機械）を用いて測定し、表3の結果を得た。なお、抑制率は次式に従って算出した。

抑制率 = [1 - 化合物投与群の足容積 / 対照群 (化合物\*)

\*非投与群) の足容積] × 100

【0098】

【表3】

化合物番号	投与量 (mg/kg)	抑制率 (%)	
		右足	左足
4	50	10.5	8.9
4	100	14.3	5.4
22	50	10.3	8.5
22	100	14.3	19.6

【0099】 次に、本発明化合物(I)のうち、4-メチルアミノ-2-フェニル-3-(ピリジン-4-イル)キノリン(化合物4)を有効成分とした製剤例を示す。

#### 【0100】 実施例29

カプセル剤

化合物4 20 g

微結晶セルローズ 6.5 g

トウモロコシ澱粉 2.0 g

乳糖 2.2 g

ポリビニルビロリドン 3 g

全量 13.0 g

上記成分を常法により顆粒化した後、ゼラチン硬カプセル1000カプセルに充填した。1カプセルは化合物4を20mg含有する。

#### 【0101】 実施例30

散剤

化合物4 5.0 g

微結晶セルローズ 4.00 g

トウモロコシ澱粉 5.50 g

全量 10.00 g

化合物4をアセトンに溶解し、得られた溶液を微結晶セルローズに吸着させた後、乾燥した。乾燥物をトウモロコシ澱粉と混合し、常法により散剤として化合物4の20倍散剤を調製した。

#### 【0102】 実施例31

錠剤  
化合物4  
微結晶セルローズ  
トウモロコシ澱粉  
乳糖  
カルボキシメチルセルロースカルシウム  
ポリビニルビロリドン  
タルク  
全量  
10 g  
3.5 g  
1.0 g  
2.0 g  
1.0 g  
100 g

化合物4をアセトンに溶解し、得られた溶液を微結晶セルローズに吸着させた後、乾燥した。乾燥物をトウモロコシ澱粉、乳糖およびカルボキシメチルセルロースカルシウムを混合し、次いでポリビニルビロリドンの水溶液を結合剤として加えて混合した後、1錠100mgの錠剤に打錠した。1錠は化合物4を10mg含有する。

#### 【0103】

【発明の効果】 本発明によれば、優れたIL-1産生抑制作用を有する化合物またはその塩が提供される。本発明により提供される化合物またはその塩は、優れたIL-1産生抑制作用を有し、慢性関節リウマチ、敗血症、喘息、炎症性腸炎、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症、ペーチェット病、結節性動脈周囲炎、潰瘍性大腸炎、活動性慢性肝炎、糸球体腎炎、変形性関節炎、痛風、アテローム硬化症、乾燥、骨粗鬆症、肉芽腫を伴う肺疾患または各種脳炎などのIL-1が関与する疾患の治療および/または予防に有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. \*

A 61 K 31/47

C 07 D 471/04

識別記号

府内整理番号

F I

技術表示箇所

A E D 9454-4C

114 A

(72) 発明者 井田 大嗣

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内

(72) 発明者 高木 理代

岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内

(72)発明者 石井 孝浩  
岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内

(72)発明者 高杉 泰範  
岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内

(72)発明者 塩野 万歳  
岡山県倉敷市酒津2045番地の1 株式会社  
クラレ内